

## Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии

Andrew JM Boulton<sup>1</sup>, Peter Kempler<sup>2</sup>, Alexander Ametov<sup>3</sup>, Dan Ziegler<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centre for Endocrinology and Diabetes, University of Manchester, Manchester, UK;

<sup>2</sup> 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

<sup>3</sup> Russian Medical Academy for Advanced Studies, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Department of Metabolic Diseases, University Hospital, Düsseldorf, Germany

Перевод: С.С. Никитин

Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДДСП) встречается приблизительно у трети больных с диабетом и ассоциируется с выраженными болевыми синдромами и повышенной смертностью. Диагностика и клиническая оценка ДДСП остается непростой проблемой не только для врачей общей практики, но и для специалистов, принимающих участие в клинических испытаниях. Оптимальный контроль диабета является первоочередной задачей в профилактике развития и ведении пациентов с ДДСП. Однако одного гликемического контроля недостаточно для предотвращения развития и прогрессирования ДДСП, особенно при диабете 2-го типа. Кроме того, у значительной части больных не удается достичь нормогликемии. Значительные успехи достигнуты в контроле симптоматических нейропатических болей, но при этом остается проблема сенсорного дефицита и патогенеза ДДСП. Выбор терапевтических возможностей влияния на естественное течение болезни ограничен. Исследовано несколько патогенетических терапевтических подходов, но результаты клинических испытаний не дали ожидаемых результатов, а в некоторых случаях даже оказались разочаровывающими. Несмотря на это, в ряде рандомизированных контролируемых исследований по использованию патогенетического лечения показано обнадеживающее клиническое улучшение относительно нейропатических нарушений в конечных точках, особенно при использовании  $\alpha$ -липоевой кислоты и актовегина. Возможность влияния на течение ДДСП требует дальнейшего подтверждения в клинических исследованиях наряду с пониманием механизмов действия многообещающего лечения.

**Ключевые слова:** диабетическая периферическая нейропатия, диагностика нейропатии, гликемический контроль, противоболевая терапия, патогенетическая терапия

### Введение

Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДДСП) развивается у не менее трети пациентов, страдающих сахарным диабетом, и увеличивает смертность и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и трофических нарушений [1–4].

Болевые симптомы развиваются у 13–34 % пациентов с диабетом, причем риск появления болевых нейропатических симптомов значительно выше при диабете 2-го типа [4, 5]. Болевые ощущения приводят к ухудшению сна, раздражительности, депрессии и нарушению физиологических функций. ДДСП служит частой причиной язвенных поражений кожи или диабетической стопы, которые могут привести к ампутации. Нейропатические боли и сенсорный дефицит являются предикторами кардиальной смерти и нефатальных инфарктов миокарда [6].

Несмотря на значительные успехи в симптоматическом лечении нейропатической боли с использованием прегабалина или дулоксетина, практически нет путей влияния на патогенез ДДСП. Результаты ограниченных клинических испытаний не дали ожидаемых результатов, а в ряде случаев даже оказались разочаровывающими. Для таких препаратов, как  $\alpha$ -липоевая

кислота и актовегин, недавно показана потенциальная возможность влияния на течение болезни, но для полного подтверждения наблюдаемых эффектов необходимы дополнительные исследования.

### Диагностика и оценка

Диагностика и клиническая оценка ДДСП остается непростой проблемой не только для врачей общей практики, но и для специалистов, принимающих участие в клинических испытаниях. Диагностика ДДСП основана на результатах клинического осмотра и субъективном описании характера боли пациентом. ДДСП характеризуется дистальными, симметричными нейропатическими симптомами, обычно обостряющимися ночью. Симптомы могут часто присутствовать без очевидных проявлений. Недостаточность диагностики может существенно влиять на результаты оценки, особенно неврологических симптомов, в конечных точках клинических исследований (например, с использованием неврологических шкал) и приводить к недостаточно достоверной оценке улучшения состояния.

Для оценки частоты и тяжести болевого синдрома можно использовать несколько простых числовых шкал (например, визуальная аналоговая шкала, шкала

Ликерта). Также для регистров и клинических исследований используются и другие валидизированные шкалы, такие как Опросник по симптомам невропатической боли (Neuropathic Pain Symptom Inventory), Краткий опросник оценки выраженности боли (Brief Pain Inventory) или Вопросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire) [7]. Качество жизни оценивается с использованием специальных шкал оценки нейропатической боли — NeuroQoL, NePIQoL (Neuropathic Pain Impact или Quality-of-Life).

### Вопросник нейропатической боли

Обнаруженные при клиническом осмотре нарушения могут быть использованы для составления нейропатического индекса [8].

Симптомы можно оценить, используя общеизвестные суммарные индексы, например такие, как Шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS), Клиническая шкала оценки нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score, TCNS) или Шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS). Другие способы диагностики нейропатических изменений включают Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument), который оценивает внешний вид стопы, наличие нейропатических трофических язв, наличие рефлексов с ахилловых сухожилий и вибрационного чувства с использованием камертона, и Шкалу неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS), которая включает оценку вибрационного чувства, рефлексов с ахилловых сухожилий, болевого чувства в ответ на укол булавкой и температурного чувства. Перечисленные и другие суммарные шкалы часто используются в клинических исследованиях. Однако все они основаны на субъективных ощущениях пациента и отличаются вариабельностью. Существующие клинические шкалы также часто малочувствительны при наличии минимальных изменений симптомов во время клинических исследований.

Для объективизации результатов в конечных точках исследования и для подтверждения диагноза также часто используются количественные сенсорные тесты (quantitative sensory tests), такие как тест порога вибрационной чувствительности (ПВЧ, vibration perception threshold, VPT) и исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам. Определение СРВ по моторным волокнам считается стандартным методом исследования в конечных точках клинических исследований, так как получаемые результаты отличаются воспроизводимостью и коррелируют с развивающимися структурными изменениями. Недостатком метода является то, что получаемые значения отражают в основном состояние толстых, а не тонких нервных волокон [9].

Объективная оценка в конечных точках более информативна для определения повреждения и утраты нервных волокон периферических нервов в проводимых

клинических исследованиях. Предлагается использовать минимально инвазивную биопсию кожи для оценки плотности интрадермальных нервных волокон (IENFD), но, будучи инвазивной процедурой (даже если и минимально), она обременительна для пациента и исследователя. Альтернативой IENFD является корнеальная конфокальная микроскопия (ККМ), позволяющая непосредственно визуализировать измененный в результате диабета нерв, метод по чувствительности не уступающий биопсии и поэтому способный заменить инвазивную процедуру в клинических исследованиях [10]. Клиническая пригодность ККМ в оценке диабетической нейропатии недавно продемонстрирована в исследовании, показавшем, что волокно корнеального нерва значительно уменьшалось по размеру у пациента с диабетом, имеющего минимальные проявления ДДСП, по сравнению с пациентами с диабетом, не имеющими ДДСП, и здоровыми испытуемыми [11]. Длина волокон корнеального нерва достоверно коррелировала с результатами других диагностических тестов по нейропатии и выделенным факторам риска нейропатии при сравнении с плотностью ветвления веточек корнеального нерва или извитостью нервных волокон. Однако, прежде чем рекомендовать использование ККМ в качестве рутинного метода для клинических исследований, необходима дополнительная информация.

### Оптимальный гликемический контроль

Хроническая гипергликемия — основной фактор риска развития диабетической нейропатии, и поэтому контроль оптимального гликемического уровня считается первостепенной задачей при ДДСП. Обсервационные исследования показывают, что недостаточный гликемический контроль и повышенный уровень глюкозы в крови служат плохими прогностическими факторами в отношении развития нейропатической боли [12]. При этом контроль только гликемического профиля недостаточен для предотвращения развития и прогрессирования ДДСП [13].

Наблюдение пациентов с диабетом 1-го типа показало, что интенсивная терапия диабета замедляет развитие ДДСП. По данным исследований по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), использование инсулина в течение 5 лет привели к снижению на 60 % случаев развития нейропатии по сравнению с группой пациентов, получающих стандартное лечение [13]. В эпидемиологическом исследовании по ведению пациентов с диабетом и его осложнениями (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) частота развития ДДСП была значительно ниже у пациентов, получающих интенсивную инсулинотерапию, по сравнению с больными, получающими стандартное лечение инсулином [14]. Выявленный положительный эффект (так называемый период метаболической памяти) удерживался до 13–14 лет после окончания исследования DCCT.

Следует отметить, что для диабета 2-го типа в большинстве исследований не было выявлено столь очевидного эффекта интенсивной терапии и связи с титрами гликемического профиля и исходом нейропатии. Определенные наблюдения положительного эффекта интенсивной терапии по сравнению с обычными схемами лечения констатированы в проспективном исследовании диабета в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS), в котором у 3867 пациентов с вновь выявленным диабетом 2-го типа низкая степень нарушения ПВЧ отмечена у получавших интенсивную терапию по сравнению с получавшими общепринятое лечение [15]. Однако выявленные положительные тенденции были очевидны только через 15 лет после лечения (относительный риск (ОР) 0,60; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,94), при том что в сроки анализа через 3 года 6, 9 и 12 лет достоверных различий между группами не обнаружено (UKPDS 1998). В последнем метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включая UKPDS, в которых обсуждался вопрос о развитии или прогрессировании нейропатии, не было показано достоверного снижения анализируемых признаков в сравниваемых группах пациентов, получавших интенсивную или стандартную терапию (ОР 0,99; 99 % ДИ 0,95–1,03; см. рисунок) [16].

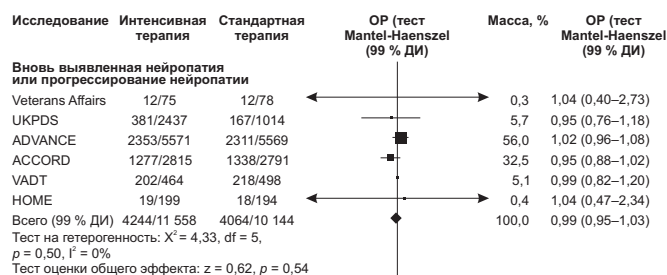
Необходимо отметить, что в отличие от DCCT исследования диабета 2-го типа включали более ограниченную оценку ДДСП. Более того, в дизайне ни одного из этих исследований не было задачи оценки влияния интенсивной терапии на ДДСП.

Эти результаты подтвердились в последнем обзоре, основанном на 17 рандомизированных исследованиях, анализирующих вопрос о том, насколько жесткий контроль уровня глюкозы может предотвратить развитие нейропатии (7 исследований по диабету 1-го типа, 8 исследований диабета 2-го типа и 2 исследования обоих типов диабета) [17]. При диабете 1-го типа жесткий контроль глюкозы достоверно предотвращал клинические проявления нейропатии, снижение СРВ и изменение

ПВЧ. При диабете 2-го типа жесткий контроль уровня глюкозы также уменьшал клинические проявления нейропатии, хотя это уменьшение не достигало статистической достоверности. При этом жесткий контроль уровня глюкозы уменьшал ранее выявленные нарушения СРВ и изменение вибрационной чувствительности, что позволило авторам сделать общий вывод о потенциальном, но относительно скромном снижении проявлений нейропатии у пациентов, принимавших участие в исследовании по контролю титров гликемического профиля.

### Лечение боли

Симптоматическое лечение боли является краеугольным камнем в ведении пациентов с диабетической нейропатией. Эффективность ряда препаратов была показана в ряде РКИ. В первую очередь это касается трициклических антидепрессантов (например, amitriptилина), таких селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина, как дулоксетин и венлафаксин, и антиконвульсантов (прегабалин, габапентин). Лакосамид (Lacosamide) является другим новым антиконвульсантом, который также показал многообещающие результаты в ходе отдельных исследований, но при этом в европейском плацебоконтролируемом исследовании по ДДСП не удалось подтвердить эффективность в первичной конечной точке (по цифровой шкале оценки боли) [18], и препарат не был лицензирован для применения. В рандомизированном исследовании 379 пациентов с диабетическими периферическими нейропатическими болями декстрометорфан (dextromethorphan), назначаемый вместе с гуанидином, оказался значительно более эффективным по сравнению с плацебо [19]. В качестве 1-й линии терапии болевой ДДСП рекомендуются трициклические антидепрессанты, препараты СИОЗС или антиконвульсанты, причем выбор препарата определяется коморбидным состоянием [6]. На основании данных исследования было установлено: из группы СИОЗС предпочтительным препаратом является дулоксетин, а из антиконвульсантов — прегабалин. Если на фоне терапии 1-й линии боль снижается недостаточно, рекомендуется переключить пациента на другой препарат 1-й линии. Если по-прежнему боль остается выраженной, возможно добавление опиоидных/опиоидоподобных препаратов, таких как оксикодон или трамадол. Кратковременное использование опиоидов может быть полезно, особенно в составе комбинированной терапии [20]. Несмотря на это, недостаточный ответ на лечение и частые побочные эффекты представляют достаточную проблему для многих противоболевых препаратов. Частично в связи с ограничениями по использованию системных препаратов локальная терапия и нефармакологические подходы также находят свое применение. У пациентов с диабетом используются топические средства для снижения болевого синдрома при нейропатии типа крема с кап-



Результаты метаанализа РКИ выраженности нейропатии, в которых не выявлено достоверного снижения встречаемости признака при интенсивной и стандартной терапии [16]

саицином, который при местном применении снижает боль и улучшает качество жизни [21], пластырь с лидокаином, который широко используют для снижения постгерпетических болей [22] и который недавно был рекомендован для применения при ДДСП, гель с клонидином, значительно снижающий боли в стопах согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 179 пациентов [23]. Нефармакологическое лечение болевой нейропатии также включает и физиотерапевтические методы — погружение в холодную воду, акупунктуру, чрескожную электрическую стимуляцию (TENS) и высоковольтную внешнюю стимуляцию мышц (high-tone external muscle stimulation, НТЕМС), хотя достоверность эффективности перечисленных методов до конца не определена. В связи с отсутствием контролируемых исследований хирургическая декомпрессия нервов не рекомендована в качестве терапии выбора [7, 24].

Несмотря на достижения в области контроля боли и доступность эффективных анальгезирующих препаратов для контроля болевой нейропатии, необходимо отметить, что ни один из предложенных агентов не влияет на проблему сенсорного дефицита (сенсорных нарушений) и не влияет на естественное течение ДДСП. Это лишний раз подчеркивает важность поиска препаратов, которые будут непосредственно влиять на прогрессирование болезни [25].

#### **Терапия, направленная на изменение течения болезни**

В последнее время предложено несколько терапевтических подходов, направленных на мультифакториальные патогенетические механизмы ДДСП. В основу предлагаемых терапевтических подходов положен принцип влияния на подлежащий патофизиологический механизм развития ДДСП, позволяющий замедлять прогрессирование болезни. Успех лечения основан на патогенетическом подходе, который учитывает состояния гипергликемии, т. е. случаи, когда достичь нормогликемии трудно или невозможно у многих пациентов. Исследовано влияние нескольких препаратов на проявления нейропатии.

Однако, несмотря на то что была показана эффективность на моделях животных, многие препараты оказались неэффективны в клинических исследованиях при тестировании таких параметров, как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и рибоксистаурин (riboxistaurin), ингибитор протеин киназы C-beta (PKC $\beta$ ). На протяжении нескольких десятилетий исследовались самые разные классы препаратов, которые не показали желаемой эффективности или были небезопасны (например, ингибиторы редуктазы альдолазы, ARIs).

Было высказано предположение, что невозможность продемонстрировать эффект лечения в предыдущих исследованиях связана с тем, что прогрессирование выявленной ДДСП было медленнее, чем считалось

ранее, и достоверно не отличалось по показателям от группы получавших плацебо [26]. Если это действительно так, то продемонстрировать постепенное увеличение нейропатических изменений в конечных точках исследования достаточно трудно, особенно с учетом возможного эффекта плацебо [27]. Сопутствующая терапия кардиологических коморбидных расстройств также может положительно влиять на функцию периферических нервов (например, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), препаратов, снижающих содержание холестерина), что следует учитывать при рассмотрении оцениваемых параметров. Несмотря на это, патогенетическое лечение показало свою эффективность при анализе данных в конечных точках (см. таблицу). Альфа-липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин лицензированы и рекомендованы для терапии ДДСП в ряде стран Европы, в то время как такие ингибиторы редуктазы альдолазы (ИРА), как эпалрестат, разрешены к применению в Японии и Индии.

#### **Ингибиторы редуктазы альдолазы**

Редуктаза альдолазы является ключевым ферментом в метаболизме полиолов и, как было показано, служит возможным фактором, приводящим к развитию и прогрессированию диабетической нейропатии. В связи с этим ИРА привлекают внимание исследователей в качестве возможного патогенетического лечения ДДСП. Несколько препаратов ИРА были исследованы в терапии ДДСП, но не рекомендованы к применению в связи с малой эффективностью (например, поналрестат) или выраженными побочными эффектами (например, толрестат, зенарестат, лидорестат).

Однако такой препарат ИРА, как эпалрестат, достоверно снижал выраженность нейропатических симптомов через 12 нед от начала терапии согласно данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 196 пациентов [28]. Кроме того, продолжительное лечение эпалрестатом хорошо переносится пациентами и, по данным 3-годичного мультисетового плацебоконтролируемого исследования, задерживает прогрессирование диабетической нейропатии [29].

Следующим исследованным ИРА является ранирестат. В ходе рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 549 больных с ДДСП минимальной и средней степенью выраженности ранирестат улучшал функциональное состояние моторных волокон периферических нервов, но при этом не выявлено достоверного улучшения состояния сенсорных волокон в сравнении с группой плацебо [30]. Результаты количественного сенсорного тестирования (TCNS) оказались отрицательными.

#### **Альфа-липоевая кислота**

Все больше данных, подтверждающих, что оксидативный стресс, обусловленный повышенным образованием свободных радикалов и/или дефектом анти-



оксидантной защиты, участвует в патогенезе ДДСП [31]. Альфа-липоевая кислота используется в качестве антиоксидантной симптоматической терапии ДДСП более 40 лет. Метаанализ данных 1258 пациентов показал, что внутривенное (в/в) введение  $\alpha$ -липоевой кислоты в течение 3 нед достоверно снижает симптомы нейропатии и нейропатического дефицита [32], что наглядно продемонстрировано в недавнем обзоре Кохрана [33]. Положительный результат также отмечен и при пероральном приеме препарата в течение 5 нед [34]. В мультицентровом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании NATHAN 1, включавшем 460 больных с ДДСП малой и средней степени выраженности, пероральный прием  $\alpha$ -липоевой кислоты в течение 4 лет не влиял на результаты анализа в конечных точках (по данным Neuropathy Impairment Score (NIS) Lower Limbs (NIS-LL) плюс 7 нейрофизиологических тестов), но при

этом отмечены снижение прогрессирования нейропатических симптомов и субъективное улучшение состояния [35]. Терапия хорошо переносилась пациентами без каких-либо существенных побочных явлений.

#### Актовегин

Актовегин — депротеинизированный ультрафильтрат крови телят, состоящий более чем из 200 активных биологических субстанций, которые влияют на многие внутриклеточные процессы. Биологическое действие актовегина проявляется плеiotропным нейропротекторным и метаболическим эффектами: повышает транспорт и потребление кислорода, утилизацию глюкозы, увеличивает число выживших нейронов, приводит к подавлению активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, снижает оксидативный стресс, активирует транскрипционный фактор *NF- $\kappa$ B*, снижает апоптоз [36].

В ходе мультицентрового исследования 567 пациентов с симптоматической ДДСП рандомизированно

#### Патогенетическая терапия диабетической периферической нейропатии

| Препарат   | Механизм действия   | Доказательства   |
|--|---|--|
| Ингибиторы редуктазы альдозазы: эпалрестат<br><br>ранирестат                       | Метаболизм полиола ↓  | Уменьшение выраженности нейропатических симптомов в 12-недельном РКИ ( $n = 196$ ) [28]. Замедление прогрессирования ДДСП (моторная СРВ, F-МЛ, ПВЧ) в 3-летнем РКИ ( $n = 594$ ) [29].<br><br>Улучшение моторной, но не сенсорной СРВ в 1-годовом РКИ ( $n = 549$ ). Отсутствие изменений по модифицированному TCNS или по количественному сенсорному тестированию [30]  |
| Альфа-липоевая кислота   | Продукты окисления ↓  | Уменьшение выраженности нейропатических симптомов и дефицита при в/в [32, 33] и пероральном [34, 35] применении. Уменьшение нейропатического дефицита/замедление прогрессирования в 4-годичном РКИ, но отсутствие достоверных изменений в первичной конечной точке (NIS-LL плюс 7 нейрофизиологических тестов) [35]  |
| Актовегин  | Поли(АДФ-рибоза) ↓<br>Апоптоз ↓<br>Продукты окисления ↓<br>Оксигенация ↑<br>Транспорт глюкозы ↑ | Достоверное улучшение по шкалам TSS, ПВЧ, NIS-LL, сенсорной функции и качества (по SF-36) в РКИ (6 мес, $n = 567$ ) [47]   |
| Вазодилататоры:<br><br>ингибиторы АПФ (трандолаприл)<br><br>аналоги простагландина | Кровоснабжение нерва ↑  | Увеличиваются: СРВ по моторным волокнам и амплитуда М-волны для малоберцового нерва, амплитуда потенциала икроножного нерва; снижается F-МЛ через год в РКИ ( $n = 41$ , нормотензивные пациенты). Нет улучшения по шкале ПВЧ, вегетативным показателям, симптомам нейропатии и шкале дефицита [38].<br><br>Снижение риска периферической нейропатии (TNS) через 3 года комбинированной терапии делаприлом и мандипином или монотерапии делаприлом в сравнении с плацебо [39].<br><br>Простагландин E1 в липидных микросферах (Lipo-PGE1) дает положительный эффект в отношении субъективных симптомов нейропатии, но не влияет на моторную и сенсорную СРВ [45] |
| Бенфотиамин  | Метаболизм транскетолазы: тиамин ↑  | Улучшение по шкале NIS в популяции (по PP, но не по ITT), но не по TSS через 6 нед в РКИ ( $n = 133$ ) [42]. Улучшение по NIS через 3 нед в РКИ [43]. Общий положительный терапевтический эффект при оценке нейропатического статуса отмечен через 6 нед [44]. В 2-годичном исследовании не показано влияния на функцию периферических нервов [45]   |
| С-пептид   | Кровоснабжение нерва ↑  | Улучшение сенсорной СРВ, показателей ПВЧ и по шкале NIS через 6 мес в РКИ ( $n = 139$ , диабет 1-го типа) [47]   |

ITT — intent-to-treat; F-МЛ — минимальная латентность F-волны; NCV — nerve conduction velocity; NIS — Neuropathy Impairment Score; NIS-LL — Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs; PP — per-protocol; QoL — quality of life; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СРВ — скорость распространения возбуждения; TCNS — Toronto Clinical Neuropathy Score; TNS — Total Neuropathy Score; TSS — Total Symptom Score; VEGF — Vascular endothelial growth factor; ПВЧ — порог вибрационной чувствительности. Подробности — см. текст

получали в течение 20 дней в/в инъекции актовегина (2000 мг/сут) с последующим назначением актовегина в таблетках 3 раза в день (1800 мг/сут) или плацебо в течение 140 дней [37]. В обеих первичных конечных точках исследования отмечено улучшение на фоне терапии актовегином по шкале TSS и показателям ПВЧ. Терапия актовегином также приводила к значительному улучшению сенсорной функции по шкале NIS для нижних конечностей (NIS-LL) и Опроснику качества жизни (SF-36), но при этом следует отметить, что улучшение по шкале NIS-LL в целом не было статистически достоверным. Терапия актовегином хорошо переносится и по побочным проявлениям не отличается от плацебо. Несмотря на улучшения, отмеченные в РКИ по актовегину, требуется больше данных для подтверждения возможного положительного эффекта терапии при ДДСП. Возможно, в другом аналогичном исследовании потребуются более жесткие условия с подбором разных популяций пациентов (например, больных с более тяжелыми проявлениями болезни или гетерогенной этнической когорты). С учетом последних достижений с ССМ следует обратить на это внимание и включить эти пункты в конечные точки подобного исследования. Кроме того, результаты подобных исследований имеют большое значение для дальнейших исследований механизма действия актовегина в релевантных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Дизайн будущих исследований должен предполагать достижения стабильного нейропатического состояния большой продолжительности (до 4 лет). Кроме того, клинические испытания по анализу терапии, влияющей на ДДСП, должны быть методологически стандартизованы в соответствии с требованиями, позволяющими ясно сравнивать результаты лечения.

#### **Вазодилататоры (ингибиторы АПФ и простагландин E1)**

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях с участием 41 пациента с нормальным артериальным давлением с диабетом 1-го или 2-го типа и нейропатией малой выраженности терапия трандолаприлом, ингибитором АПФ, ассоциировалась с улучшением нескольких параметров СРВ по нерву, но не с параметрами ПВЧ, нейропатическими симптомами или сенсорным дефицитом [38]. Было показано, что ингибитор АПФ (только делаприл или в комбинации с манидипином, блокатором кальциевых каналов) также уменьшает прогрессирование диабетической нейропатии у пациентов с диабетом 2-го типа и имеющих гипертензию [39]. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения роли ингибиторов АПФ в терапии ДДСП.

Простагландин E1 (PGE1) также обладает периферическим сосудорасширяющим действием и, как показали результаты исследований, оказывает положительное влияние на ДДСП. В ходе небольшого пилотного исследования 27 пациентов с ДДСП были рандомизированы в группу для в/в терапии упакованным в липид-

ные микросферы PGE1 (lipo-PGE1), получающих препарат 1 раз в день в течение 2 нед и на группу контроля. Применение PGE1 уменьшало субъективные симптомы и сенсорную функцию (тестирование проводилось по 18 точкам на стопе с помощью монофиламента Semmes–Weinstein), но не влияло на моторную СРВ [40]. Препарат получил широкое распространение в Японии для лечения диабетических язв стопы [41], но любые заключения по влиянию на течение ДДСП нуждаются в дальнейших исследованиях.

#### **Бенфотиамин**

Бенфотиамин — жирорастворимый дериват тиамина, который подавляет три основных метаболических пути, участвующих в патогенезе сосудистых нарушений, вызванных гипергликемией. В рандомизированном двойном слепом исследовании BENDIP терапия бенфотиамином в течение 6 нед ассоциировалась с улучшением по шкале NSS, хотя это было показано только при обработке протоколов и не выявлено при обработке интернет-опросника. По сравнению с группой плацебо не было выявлено положительных изменений по общей шкале неврологических симптомов TSS [42]. В другом краткосрочном исследовании показан дозозависимый положительный эффект бенфотиамин при ДДСП [43, 44]. В недавнем 2-годичном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании пациентов с диабетом 1-го типа показан достоверный эффект бенфотиамин на состояние периферических нервов и выбранные растворимые воспалительные биомаркеры [45]. Однако это исследование имело несколько ограничений (особенно если учесть то, что основная часть включенных в исследование не имела исходных сведений о нейропатии или воспалении), в связи с чем требуется проведение дальнейших долгосрочных исследований с оценкой в конечных точках.

#### **C-peptid**

C-пептид увеличивает активность эндотелиальной синтазы азота (NO-синтазы) и активность Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРазы, стимулирует факторы транскрипции и нейротрофические факторы, уменьшает обусловленные диабетом функциональные и структурные изменения в периферических нервах модельных животных [46]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях 139 пациентов на ранних стадиях диабета 1-го типа заместительная терапия C-пептидом через 6 мес приводит к улучшению СРВ по сенсорным волокнам, показателей по шкале оценки нейропатии и по данным ПВЧ [47].

#### **Заключение**

ДДСП представляет значительные диагностические и терапевтические трудности. Гликемический контроль остается основной задачей в предотвращении и задержке прогрессирования ДДСП. Однако для пациентов 2-го типа данный показатель является далеко не единственным. Часто добиться нормогликемического состо-

яния не удастся у многих больных. Болевую нейропатию можно контролировать с помощью разных препаратов, которые не оказывают влияния на состояние сенсорных волокон и развитие сенсорного дефицита, а также не влияют на патогенетические механизмы болезни. Терапия, направленная на патофизиологический процесс, лежащий в основе ДДСП, является важным элементом в коррекции нейропатических изменений. Были исследованы несколько препаратов, но

результаты клинических исследований часто дают разочаровывающие результаты

*Данная публикация суммирует результаты дискуссии экспертной панельной встречи, состоявшейся 8 декабря 2011 г. в Дубае на Всемирном диабетическом конгрессе, организованном Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Редакционная поддержка осуществлялась Andy Bond of Spirit Medical Communications Ltd. с поддержкой Takeda Pharmaceuticals International GmbH.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
2. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C., Nuber A., Pozza G., Ward J.D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377–84.
3. Cabezas-Cerrato J. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263–69.
4. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
5. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
6. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A., Davey J.A., Barrett E.J., Taillefer R., Heller G.V., Iskandrian A.E., Wittlin S.D., Filipchuk N., Ratner R.E., Inzucchi S.E. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–55.
7. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
8. Papanas N., Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2011;25:44–51.
9. Tavakoli M., Mojaddidi M., Fadavi H., Malik R.A. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:192–7.
10. Tavakoli M., Quattrini C., Abbott C., Kallinikos P., Marshall A., Finnigan J., Morgan P., Efron N., Boulton A.J., Malik R.A. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1792–7.
11. Edwards K., Pritchard N., Vagenas D., Russell A., Malik R.A., Efron N. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom*. 2012;95:348–54.
12. Oyibo S.O., Prasad Y.D., Jackson N.J., Jude E.B., Boulton A.J. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002;19:870–3.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
14. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A., Waberski B.H., Lachin J.M. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–6.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;352:837–53.
16. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
17. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Jun 13;6:CD007543.
18. Ziegler D., Hidvégi T., Gurieva I., Bongardt S., Freynhagen R., Sen D., Sommerville K. Lacosamide SP743 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33:839–41.
19. Shaibani A.I., Pope L.E., Thisted R., Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* 2012;13:243–54.
20. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlenden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
21. Mason L., Moore R.A., Derry S., Edwards J.E., McQuay H.J. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991–5.
22. Davies P.S., Galer B.S. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004;64:937–47.
23. Campbell C.M., Kipnes M.S., Stouch B.C., Brady K.L., Kelly M., Schmidt W.K., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Campbell J.N. Randomized control trial of topical

clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012 Jun 8 [Epub ahead of print].

24. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:208–20.

25. Kempler P., Stirban A., Tesfaye S., Czupryniak L., Gurieva I., Mankovsky B.N., Spallone V., Veresiu A., Schnell O. Need for pathogenetically oriented therapy of neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 2011;20:143–150.

26. Boulton A.J. Whither clinical research in diabetic sensorimotor peripheral neuropathy? Problems of end point selection for clinical trials. *Diabetes Care* 2007;30:2752–3.

27. Dyck P.J., Norell J.E., Tritschler H., Schuette K., Samigullin R., Ziegler D., Bastyr E.J. 3rd, Litchy W.J., O'Brien P.C. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 2007;30:2619–25.

28. Goto Y., Hotta N., Shigeta Y., Sakamoto N., Kikkawa R. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995;49:269–77.

29. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto N., Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:1538–44.

30. Bril V., Hirose T., Tomioka S., Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009;32:1256–60.

31. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011;7:573–83.

32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with

the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114–21.

33. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha-lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012:456279.

34. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A., Munzel U., Yakhno N., Raz I., Novosadova M., Maus J., Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365–70.

35. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.

36. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012; doi: 0.1016/j.jns.2012.07.069.

37. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479–84.

38. Malik R.A., Williamson S., Abbott C., Carrington A.L., Iqbal J., Schady W., Boulton A.J. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978–81.

39. Ruggerenti P., Lauria G., Iliev I.P., Fassi A., Ilieva A.P., Rota S., Chiurchiu C., Barlovic D.P., Sghirlanzoni A., Lombardi R., Penza P., Cavaletti G., Piatti M.L., Frigeni B., Filippini M., Rubis N., Noris G., Motterlini N., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Zaletel J., Bossi A., Dodesini A.R., Trevisan R., Remuzzi G. DEMAND Study Investigators. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the

delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 2011;58:776–83.

40. Akahori H., Takamura T., Hayakawa T., Ando H., Yamashita H., Kobayashi K. Prostaglandin E1 in lipid microspheres ameliorates diabetic peripheral neuropathy: clinical usefulness of Semmes-Weinstein monofilaments for evaluating diabetic sensory abnormality. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:153–9.

41. Miyata T., Yamada N., Miyachi Y. Efficacy by ulcer type and safety of lipo-PGE1 for Japanese patients with diabetic foot ulcers. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:805–16.

42. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–5.

43. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:71–7.

44. Winkler G., Pál B., Nagybégányi E., Ory I., Porochnavac M., Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49:220–4.

45. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A., Nilsen K.B., Sveen K.A., Seljeftot I., Hanssen K.F. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012;35:1095–7.

46. Ekberg K., Johansson B.L. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2008;2008:457912.

47. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., Lindström P., Juntti-Berggren L., Norrby A., Berne C., Arnqvist H.J., Bolinder J., Wahren J. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:71–6.